

Apalutamide of enzalutamide bij het niet-gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom

Inleiding

Sinds de veertiger jaren van de vorige eeuw is androgeen-deprivatietherapie (ADT) de standaardbehandeling bij gevorderd of gemetastaseerd prostaatcarcinoom. ADT wordt bewerkstelligd door chirurgische of chemische castratie met een GnRH-agonist of antagonist, al dan niet in combinatie met een androgeenreceptorblokker. Deze behandeling leidt tot een verlaagd testosteron, waardoor groei van hormoon-gevoelige prostaatcarcinoomcellen wordt geblokkeerd. ADT is hiermee een belangrijke behandeloptie bij mannen met castratiegevoelig prostaatcarcinoom met metastasen, maar wordt, in Nederland, niet ingezet indien er geen metastasen zijn aangetoond. De enige situatie waarin ADT zonder aangetoonde metastasen van een prostaatcarcinoom wordt gegeven, is als aanvullende behandeling (gedurende ten minste 2 jaar) volgend op hogedosisradiotherapie voor een lokaal gevorderd prostaatcarcinoom (cT3) met hoge Gleason-score (zogenoemde Bolla-schema).¹

Apalutamide heeft anti-androgene werking door directe binding aan de androgeenreceptor van de tumorcellen en remt daardoor receptortranslocatie, DNA-binding en receptorgemedieerde transcriptie. In een fase II-studie bij mannen met niet-gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (CRPC) met een hoog risico op het ontstaan van metastasen, gedefinieerd als een PSA-concentratie van ten minste 8 ng/ml of een PSA-verdubbelingstijd van minder dan 10 maanden, gaf apalutamide langdurige PSA-respons.² Enzalutamide heeft anti-androgene werking door directe binding aan de androgeenreceptor van de tumorcellen en remt daardoor receptortranslocatie, DNA-binding en receptorgemedieerde transcriptie. Enzalutamide geeft levensverlenging bij patiënten met gemetastaseerd CRPC, zowel voorafgaand als volgend op docetaxel, en heeft eerder voor deze beide indicaties positieve beoordelingen van de commissie BOM gekregen.³⁻⁴ In de subgroep van mannen met niet-gemetastaseerd CRPC binnen een eerder verrichte gerandomiseerde fase II-studie (STRIVE) gaf enzalutamide in vergelijking met bicalutamide een verlenging van radiologische progressievrije overleving (PFS).⁵

1. Kankersoort en lijn van behandeling

In deze publicatie worden de gerandomiseerde fase III-studies SPARTAN en PROSPER besproken.⁶⁻⁷ Deze studies bestudeerden het effect van respectievelijk apalutamide en enzalutamide, toegevoegd aan ADT, op de zogenaamde metastasevrije overleving (MFS) bij mannen met niet-gemetastaseerd CRPC en een PSA-verdubbelingstijd van minder dan 10 maanden. Als er wordt uitgegaan van afwezig-

heid van metastasen bij aanvang van de behandeling, dan is MFS geen eindpunt dat conform PASKWIL kan worden beoordeeld, maar zou totale overleving (OS) het primaire eindpunt moeten zijn.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De huidige standaardbehandeling in Nederland voor patiënten met niet-gemetastaseerd CRPC en een oplopend PSA zonder klachten is expectatief. Nogmaals zij gesteld dat in Nederland slechts een zeer beperkt aantal patiënten met niet-gemetastaseerd CRPC een indicatie voor ADT heeft. Dit maakt dat de toepasbaarheid van deze studies voor de Nederlandse situatie zeer beperkt is.

3. Methoden en kwaliteit van de studies

SPARTAN-studie

In de SPARTAN-studie⁶ werden patiënten geïncludeerd met niet-gemetastaseerd CRPC met een hoog risico op het ontstaan van gemetastaseerde ziekte, gedefinieerd als een PSA-verdubbelingstijd van minder dan 10 maanden ten tijde van het gebruik van ADT (chemische castratie met een GnRH-agonist of antagonist of bilaterale orchiectomie). Patiënten werden gescreend middels een botscan en CT-scan van caput tot bekken om de aanwezigheid van metastasen uit te sluiten. Patiënten moesten No-ziekte hebben; in geval van aanwezigheid van vergrote lymfeklieren onder het niveau van de aortabifurcatie op beeldvorming mochten deze niet groter zijn dan 2 cm bij dwarse meting (N1). Stratificatie vond plaats op basis van PSA-verdubbelingstijd (< 6 versus ≥ 6 maanden), gebruik van botbeschermende middelen (ja versus nee) en classificatie van regionale lymfeklierbetrokkenheid (No versus N1). Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen apalutamide 1 d.d. 240 mg of placebo. Medicatie werd oraal toegediend en werd zonder onderbreking gebruikt tot protocolgedefinieerde progressie, onacceptabele bijwerkingen of intrekken van consent. Interventies om lokale of regionale klachten te behandelen waren toegestaan. Na eerste vaststelling van aanwezigheid van afstandsmetastasen konden patiënten worden behandeld met abirateron in combinatie met prednison beschikbaar gesteld door de studiesponsor. Nadat deze (studie)behandeling was gestaakt, konden patiënten verder worden behandeld met alle regulier beschikbare behandelopties. Gedurende de studie werden de PSA-bepalingen centraal uitgevoerd en werden patiënt en onderzoeker niet hierover geïnformeerd. Een botscan en CT-scan werden elke →

16 weken vervaardigd en vaker wanneer de verdenking op metastasering aanwezig was. Alle beeldvorming werd beoordeeld conform *RECIST 1.1* door onafhankelijke centrale beoordeling. In geval van verdenking op metastasen op een botscan moest deze worden bevestigd met een tweede radiologische methode zoals CT- of MRI-scan. Het primaire eindpunt van de studie was MFS, hetgeen was gedefinieerd als tijd van randomisatie tot eerste radiologisch vastgestelde afstandsmetastasering vastgesteld door onafhankelijke radiologische beoordeling of overlijden ongeacht de oorzaak hiervan. Secundaire eindpunten waren tijd tot metastasering (tijd tot het ontstaan van metastasering in botten of weke delen, vastgesteld door onafhankelijke radiologische beoordeling), progressievrije overleving (tijd tot het ontstaan van lokale of afstandsmetastasering in botten of weke delen, vastgesteld door onafhankelijke beoordeling of overlijden; PFS), tijd tot symptomatische progressie (tijd tot botgerelateerde gebeurtenis, pijn-toename, verergering van ziektegerelateerde klachten die aanleiding zijn tot het starten van een nieuwe systemische behandeling, chirurgie of radiotherapie), OS en tijd tot starten van cytotoxische chemotherapie. Exploratieve eindpunten waren tijd tot PSA-progressie volgens PCWG2-criteria (Prostate Cancer Working Group 2), PSA-responskans (gedefinieerd als het aantal patiënten met een daling van het PSA van ten minste 50 procent ten opzichte van de uitgangswaarde), patiëntgerapporteerde uitkomsten volgens de vragenlijsten *FACT-P* en *EQ-5D-3L*, en secundaire progressievrije overleving, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot door de onderzoeker vastgestelde progressie (PSA-progressie, radiologische of symptomatische progressie of combinaties hiervan) onder de eerste behandeling die was gestart na het vaststellen van gemetastaseerd CRPC, of overlijden ongeacht de oorzaak. Bij deelname van 1.200 patiënten en 372 patiënten die het primaire eindpunt MFS zouden bereiken, had de studie 90 procent power om een *hazard ratio* (HR) van 0,70 voor het primaire eindpunt MFS of overlijden van apalutamide ten opzichte van placebo vast te kunnen stellen met een tweezijdige alfa van 0,05. Er werd een analyse voor het primaire eindpunt MFS en de secundaire eindpunten tijd tot metastasen en PFS gepland. Een eerste interim-analyse voor de eindpunten OS en tijd tot start van cytotoxische chemotherapie werd gepland tijdens de analyse van het primaire eindpunt. De finale analyse hiervan werd gepland zodra 427 patiënten deze beide eindpunten hadden bereikt.

PROSPER-studie

In de PROSPER-studie⁷ werden patiënten geïncludeerd met niet-gemetastaseerd CRPC (zonder neuro-endocriene kenmerken, zegelringkenmerken of kleincellige kenmerken) met een hoog risico op het ontstaan van gemetastaseerde ziekte gedefinieerd als een PSA-verdubbelingstijd van minder dan 10 maanden tijdens het gebruik van ADT middels chemische

castratie door het gebruik van een GnRH-agonist of -antagonist of door een bilaterale orchiëctomie. Er was sprake van drie opeenvolgende stijgingen van het PSA met telkens ten minste 1 week interval en een uitgangs-PSA-concentratie van ten minste 2 ng/ml.

Patiënten werden gescreend middels een botscan en CT- of MRI-scan om de aanwezigheid van metastasen uit te sluiten. Alle beeldvorming (bij screening en tijdens studieparticipatie) werd beoordeeld door onafhankelijke centrale beoordeling. Patiënten hadden een ECOG-performancescore 0-1. Androgeenreceptorremmers zoals bicalutamide, flutamide, nilutamide of cyproteronacetaat moesten ten minste 4 weken voor start van studiedeelname zijn gestopt, evenals het gebruik van 5-alfareductaseremmers zoals finasteride of dutasteride. Patiënten met klinische verdenking op hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen en patiënten met (het risico op) epilepsie werden uitgesloten van studiedeelname.

Stratificatie vond plaats op basis van PSA-verdubbelingstijd (< versus ≥ 6 maanden) en gebruik van botbeschermende middelen (ja versus nee). Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen enzalutamide 1 d.d. 160 mg of placebo. Medicatie werd oraal toegediend en werd zonder onderbreking gebruikt tot door centrale beoordeling bevestigde radiologische ziekteprogressie, onacceptabele bijwerkingen of intrekken van consent.

Gedurende de studie werden de PSA-bepalingen centraal uitgevoerd en werden patiënt en onderzoeker niet hierover geïnformeerd. Beeldvorming werd elke 16 weken vervaardigd en deze werd onafhankelijk centraal beoordeeld conform *RECIST 1.1*. In geval van vaststelling van solitaire botmetastasering moest dit worden bevestigd met een tweede radiologische methode.

Het primaire eindpunt van de studie was MFS, hetgeen was gedefinieerd als tijd van randomisatie tot eerste radiologisch vastgestelde afstandsmetastasering vastgesteld door onafhankelijke radiologische beoordeling of overlijden ongeacht oorzaak zonder de aanwezigheid van radiologische ziekteprogressie. Secundaire eindpunten waren tijd tot PSA-progressie, PSA-responskans (gedefinieerd als het aantal patiënten met een daling van het PSA van meer dan 50 procent ten opzichte van de uitgangswaarde), tijd tot start van een volgende antitumorbehandeling, kwaliteit van leven volgens de *FACT-P*-score, OS en veiligheid.

Initieel was een deelname van 1.560 patiënten gepland met analyse nadat 574 patiënten het primair eindpunt MFS zouden hebben bereikt en er sprake was van 480 sterfgevallen. Op basis van de gegevens van de eerder genoemde STRIVE-studie werd echter het aantal te includeren patiënten verminderd tot 1.440, waarbij dan 440 patiënten het primaire eindpunt MFS moesten bereiken; dan had de studie 90 procent power om een HR van 0,72 voor het primaire eindpunt vast te kunnen stellen met een tweezijdige alfa van 0,05. Ten tijde van de analyse van het

primaire eindpunt werden tevens de secundaire eindpunten tijd tot PSA-progressie en tijd tot start van een volgende anti-tumorbehandeling geanalyseerd, en werd een eerste interim-analyse van OS verricht. De finale analyse hiervan is ten tijde van publicatie van de studiegegevens nog niet verricht.

4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

SPARTAN-studie

In de SPARTAN-studie werden tussen oktober 2013 en december 2015 in 332 ziekenhuizen in 26 landen 1.207 patiënten gerandomiseerd. In totaal 806 patiënten werden gerandomiseerd voor apalutamide en 401 voor placebo. In elke groep kregen 3 patiënten niet de aan hen toegewezen behandeling. De groepen waren goed vergelijkbaar ten aanzien van demografische kenmerken en ziektekenmerken. De PSA-verdubbelingstijd bedroeg minder dan 5 maanden in beide groepen. De mediane follow-up ten tijde van de primaire analyse bedroeg 20,3 maanden. Bijna 61 procent van de patiënten in de apalutamide-groep en bijna 30 procent van de patiënten in de placebogroep kregen ten tijde van de primaire analyse nog hun studiebehandeling. Ten tijde van de finale analyse van het primaire eindpunt MFS of overlijden was dit eindpunt bereikt bij 378 patiënten; 184 patiënten (22,8 procent) in de apalutamide-groep en 194 patiënten (48,4 procent) in de placebogroep. De mediane MFS bedroeg 40,5 maanden in de apalutamide-groep en 16,2 maanden in de placebogroep (HR: 0,28 [95%-BI: 0,23-0,35]; $P < 0,001$). Het voordeel van apalutamide was aanwezig in alle vooraf gespecificeerde subgroepen. Bij de patiënten met afstandsmetastasen ging het om botmetastasen bij 60,5 procent van de patiënten in de apalutamide-groep en bij 54,4 procent van de patiënten in de placebogroep. Op basis van de resultaten van deze finale MFS-analyse adviseerde de onafhankelijke DSMB om de studie te deblinderen en patiënten in de placebogroep de mogelijkheid van behandeling met apalutamide aan te bieden. Apalutamide had een statistische significant effect op alle secundaire eindpunten. Hierbij kan worden waargenomen dat de tijd tot symptomatische progressie in de controle-groep meer dan 40 maanden bedroeg. Van de exploratieve eindpunten had apalutamide een significant effect op tijd tot PSA-progressie (niet behaald versus 3,7 maanden; HR: 0,06; 95%-BI: 0,05-0,08). De mediane PSA-waarde was 12 weken na randomisatie bijna 90 procent van de patiënten in de apalutamide-groep gedaald en bij ruim 40 procent van de patiënten in de placebogroep gestegen. Patiëntgerapporteerde uitkomsten verschilden niet tussen de beide groepen. Bijwerkingen die leidden tot het stoppen van de studiemedicatie traden op bij 85 patiënten (10,6 procent) in de apalutamide-groep en 28 patiënten (7,0 procent) in de placebogroep. Bijwerkingen van graad 3-4 traden op bij

45 procent van de patiënten in de apalutamide-groep en bij 34 procent van de patiënten in de placebogroep. In totaal 7 procent van de patiënten in de apalutamide-groep en 11 procent van de patiënten in de placebogroep trok gedurende de studie hun consent in.

Overlijden tijdens studiebehandeling trad op bij 10 patiënten in de apalutamide-groep (myocardinfarct [N = 2], cardio-respiratoir arrest [N = 1], herseninfarct [N = 1], multi-orgaanfalen [N = 1], pneumonie [N = 1], prostaatkanker [N = 2] en sepsis [N = 2]) en 1 patiënt in de placebogroep (cardiorespiratoir arrest). Bijwerkingen gerelateerd aan studiebehandeling die vaker optraden in de apalutamide-groep dan in de placebogroep waren moeheid (30 versus 21 procent), huiduitslag (24 versus 6 procent), vallen (16 versus 9 procent), breuken (12 versus 7 procent), hypothyreoïdie (8 versus 2 procent), en epileptische insulden (0,2 versus 0 procent).

PROSPER-studie

In de PROSPER-studie werden tussen november 2013 en juni 2017 in meer dan 300 ziekenhuizen in 32 landen 2.874 patiënten gescreend van wie er 1.401 werden gerandomiseerd: 933 voor enzalutamide en 468 voor placebo. In totaal 1.466 patiënten werden beschouwd als *screen failure*. In elke behandelgroep kregen 3 patiënten niet de aan hen toegewezen behandeling. De groepen waren goed vergelijkbaar ten aanzien van demografische - en ziektekenmerken. De mediane PSA-verdubbelingstijd bedroeg 3,8 maanden (0,4-37,4) in de enzalutamide-groep en 3,6 maanden (0,5-71,8) in de placebogroep. De mediane behandelduur bedroeg 18,4 maanden in de enzalutamide-groep en 11,1 maanden in de placebogroep. Van de patiënten in de enzalutamide-groep kreeg 68 procent (634 van de 933 patiënten) ten tijde van de primaire analyse nog zijn studiebehandeling; in de placebogroep was dat bij 38 procent (176 van de 468 patiënten) het geval. Ten tijde van de analyse van het primaire eindpunt MFS was dit eindpunt bereikt bij 447 patiënten; bij 219 patiënten (23 procent) in de enzalutamide-groep en bij 228 patiënten (49 procent) in de placebogroep. De mediane MFS bedroeg 36,6 maanden in de enzalutamide-groep en 14,7 maanden in de placebogroep (HR: 0,29 [95%-BI: 0,24-0,35]; $P < 0,001$). Van de 219 patiënten in de enzalutamide-groep die het eindpunt MFS hadden bereikt, hadden 187 patiënten (85 procent) radiologische ziekteprogressie en waren 32 patiënten (15 procent) overleden zonder radiologische aanwijzingen voor ziekteprogressie; bij 2 van deze patiënten werd het overlijden gerelateerd aan de studiemedicatie. Van de 228 patiënten in de placebogroep die het eindpunt MFS hadden bereikt, hadden 224 patiënten (98 procent) radiologische ziekteprogressie en waren 4 patiënten (2 procent) overleden zonder radiologische aanwijzingen voor ziekteprogressie. Het voordeel van enzalutamide op het primaire eindpunt was aanwezig in alle vooraf gespecificeerde subgroepen. →

Enzalutamide had een statistisch significant effect op de secundaire eindpunten tijd tot PSA-progressie en tijd tot start van een volgende antitumorbehandeling. Bij de eerste interim-analyse van het secundaire eindpunt OS was 11 procent van de patiënten in de enzalutamide-groep en 13 procent van de patiënten in de placebogroep overleden; de mediane OS was in beide groepen nog niet bereikt. Kwaliteit van leven volgens de FACT-P-score verschilde niet tussen de beide groepen. In totaal 15 procent van de patiënten in de enzalutamide-groep en 48 procent van de patiënten in de placebogroep ontving na stoppen van de studiebehandeling aanvullende behandeling voor hun gemetastaseerd CRPC. Abirateron werd toegepast bij 38 procent van de patiënten in de enzalutamide-groep en bij 36 procent van de patiënten in de placebogroep. Docetaxel werd toegepast bij 27 procent van de patiënten in de enzalutamide-groep en bij 22 procent van de patiënten in de placebogroep.

Bijwerkingen die leidden tot het stoppen van de studiemedicatie traden op bij 87 patiënten (9 procent) in de enzalutamide-groep en bij 28 patiënten (6 procent) in de placebogroep. Bijwerkingen van graad 3-4 traden op bij 31 procent van de patiënten in de enzalutamide-groep en bij 23 procent van de patiënten in de placebogroep; de meest voorkomende bijwerking in de enzalutamide-groep was moeheid die, onafhankelijk van ernst, optrad bij 33 procent van de patiënten in de enzalutamide-groep en bij 14 procent van de patiënten in de placebogroep. Hypertensie (12 versus 5 procent), ernstige cardiovasculaire voorvallen (5 versus 3 procent) en veranderingen in mentale conditie (5 versus 2 procent) kwamen alle vaker voor in de enzalutamide-groep. In de enzalutamide-groep hadden 5 patiënten een niet-infectieuze encefalopathie of delirium en 3 patiënten behandelgerelateerde convulsies (waaronder 1 van graad 5). Overlijden tijdens studiebehandeling ten gevolge van cardiale gebeurtenissen trad op bij 9 patiënten in de enzalutamide-groep en bij 2 patiënten in de placebogroep.

Discussie

In deze twee internationale gerandomiseerde fase III-studies naar het effect van toevoeging van respectievelijk apalutamide of enzalutamide aan ADT bij mannen met niet-gemetastaseerd CRPC wordt een significant effect gezien op MFS; het primaire eindpunt van beide studies. In deze setting is van enzalutamide en apalutamide (nog) geen effect op OS aantoonbaar. Dit uitblijvende effect op OS van beide middelen komt voornamelijk doordat het aantal events hiervoor nog niet voldoende is. Na de onderzochte vroege behandelingen in deze setting voor patiënten met gemetastaseerd CRPC zijn er nog diverse chemotherapeutische, hormonale en nucleaire (radium-223) behandelmogelijkheden, waarvan de meeste een significant en relevant effect op OS hebben. Dit maakt het onwaarschijnlijk dat de hier beschreven vroege inzet van enzalutamide of apalutamide ooit een aantoonbaar effect op

OS zal hebben. Het is daarmee dus de vraag op welk moment in het verloop van het prostaatcarcinoom enzalutamide (en ook apalutamide, hoewel van dit middel nog geen gegevens gepubliceerd zijn over effectiviteit in de behandeling van gemetastaseerd prostaatcarcinoom) het best kan worden ingezet. Het behandelen van het PSA bij niet-gemetastaseerde en dus per definitie asymptomatische patiënten lijkt niet de beste keus, waarbij de beide behandelingen gepaard gaan met soms hinderlijke bijwerkingen, de behandeling met enige regelmaat hierdoor voortijdig wordt gestaakt, en er in de behandelde groepen sprake is van enige oversterfte. Daarnaast wordt in Nederland, zoals eerder gesteld, bij mannen zonder aangetoonde metastasen vrijwel nooit ADT toegepast. Op basis van de zeer beperkte toepasbaarheid voor de Nederlandse situatie van de behandelingen zoals toegepast in de SPARTAN-studie en PROSPER-studie, en het gebruik in beide studies van het primaire eindpunt MFS in een situatie waarbij bij aanvang van de behandeling geen sprake is van aangetoonde metastasen, zijn beide studies niet volgens PASKWIL-criteria te beoordelen.

Conclusie

Zowel apalutamide als enzalutamide geeft bij de behandeling van patiënten met niet-gemetastaseerd CRPC een verlenging van ruim 2 jaar van het primaire eindpunt MFS zonder aantoonbaar effect op OS.

Het inzetten van een van deze middelen in combinatie met ADT bij mannen met een niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom kan niet worden gezien als passend binnen de Nederlandse behandelsetting. De vroege inzet van enzalutamide of apalutamide bij patiënten met een stijgend PSA, maar zonder aanwezigheid van metastasen leidt daarnaast tot een langdurige behandeling van per definitie asymptomatische patiënten waarbij vervolghandelingen van het gemetastaseerd CRPC weliswaar worden uitgesteld, maar waarbij deze strategie niet zonder bijwerkingen gepaard gaat. Ook trad er in studieverband enige cardiovasculaire oversterfte op in de behandelgroepen en is er vooralsnog geen aantoonbaar significant effect op OS waargenomen. Het is derhalve de vraag of vroege behandeling van deze groep asymptomatische patiënten als een zinvolle, veilige en kosteneffectieve interventie kan worden gezien. Met het oog op verantwoord medicatiegebruik is een voorkeur voor een nauwgezette follow-up met het vroegtijdig starten van bewezen levensverlengende behandeling bij progressieve en/of symptomatische metastasering in deze populatie dan ook goed te verdedigen.

Op basis van de zeer beperkte toepasbaarheid voor de Nederlandse situatie van de behandelingen zoals toegepast in de SPARTAN-studie en PROSPER-studie, en het gebruik in beide studies van het primaire eindpunt MFS in een situatie waarbij bij aanvang van de behandeling geen sprake is van aangetoonde metastasen, zijn beide studies niet volgens de PASKWIL-criteria te beoordelen. ←